

С.А. РЯБОВА

*Самарский государственный медицинский университет
Кафедра акушерства и гинекологии №1*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ПЛОДА С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕСТОВ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор Ю.В. Тезиков

Аннотация: целью настоящего исследования явилась оценка диагностической значимости различных методов диагностики хронической гипоксии плода для выбора наиболее информативного и оптимизации акушерской тактики.

В ходе рандомизированного проспективного исследования проведено выявление хронической гипоксии плода у 216 беременных группы высокого риска по развитию тяжелых форм плацентарной недостаточности с помощью диагностических тестов, в том числе с учетом суточного ритмостаза плода. Ретроспективно, с учетом гистологической верификации диагноза плацентарной недостаточности и определения рН крови в артерии пуповины (кровь получали до первого вдоха), были использованы диагностические тесты клинической эпидемиологии для расчета чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительного и предсказательной ценности отрицательного результатов, диагностической точности методов диагностики хронической гипоксии плода.

Результаты проведенного исследования показали, что комплексный подход к диагностике хронической гипоксии плода при плацентарной недостаточности с учетом суточного ритмостаза плода имеет наибольшую диагностическую значимость, по сравнению с другими изученными методами.

Ключевые слова: *хроническая гипоксия плода, плацентарная недостаточность, суточный ритмостаз, доказательная медицина.*

Summary: The purpose of the study was to estimate the diagnostic value of different methods of diagnosis of chronic fetal hypoxia, to select the most informative ones and to optimize obstetric tactics.

In a randomized prospective study chronic fetal hypoxia was revealed in 216 pregnant women in the group of high risk of developing severe placental insufficiency using diagnostic tests and taking into account the fetal daily rhythmstasis.

Retrospectively, we used diagnostic tests of clinical epidemiology to calculate sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of the results, the diagnostic accuracy of methods for diagnosing chronic fetal hypoxia, taking into consideration the histological verification of the diagnosis of placental insufficiency and the blood pH determination in the umbilical artery (blood was obtained before the first breath).

The study showed that a complex approach to the diagnosis of chronic fetal hypoxia with placental insufficiency, taking into account the fetal daily rhythmstasis, has the greatest diagnostic value in comparison with the other methods.

Keywords: *chronic fetal hypoxia, placental insufficiency, daily rhythmstasis, evidence based medicine.*

В настоящее время плацентарная недостаточность является одной из ведущих причин перинатальной патологии в силу широкого распространения и негативного влияния на течение, исход беременности и родов, а также состояние новорожденного, что может негативно отразиться на дальнейшем развитии ребенка в постнатальном периоде жизни.

Частота развития плацентарной недостаточности у беременных неуклонно растет и в настоящее время достигает 60-70%¹.

Плацентарная недостаточность обуславливает 68,8% мертворождений, 45,6% перинатальной смертности и 40% заболеваемости новорожденных, являясь основной причиной перинатальной патологии².

Хроническая гипоксия плода, как одно из проявлений плацентарной недостаточности имеет четкую тенденцию к росту и наблюдается у 10-20% новорожденных³.

Запросом практического здравоохранения является прогнозирование и ранняя (своевременная) диагностика хронической гипоксии плода у женщин с плацентарной недостаточностью. Необходимо разработка новых высокоинформативных методов диагностики хронической гипоксии плода, что важно для выбора правильной акушерской тактики, в конечном итоге – для снижения перинатальных потерь. Дети, рожденные от матерей с плацентарной недостаточности относятся к группе риска. У этих новорожденных значительно чаще нарушаются процессы адаптации в постнатальном периоде, наблюдается высокая частота поражений центральной нервной системы, как наиболее чувствительной ткани плода к воздействию хронической гипоксии⁴.

Способы выявления хронической гипоксии плода разнообразны. Различные методы диагностики гипоксии плода отличаются между собой по характеру, ценности и достоверности получаемых данных, по доступности и длительности обследования, его инвазивности. Однако информативность большинства предлагаемых методов с позиции доказательной медицины в доступной литературе не представлена. Поэтому поиск высокоинформативных методов диагностики хронической гипоксии плода с позиции клинической эпидемиологии является важным и своевременным.

¹ Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. – 2012. – №1. – С. 35–43.

² Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А., Шарыпова М.А. Патогенетическое обоснование диагностики и догестационной профилактики эмбриоплацентарной дисфункции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т. 11, №1. – С. 5–11.

³ Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Предикторные индексы тяжелых форм хронической плацентарной недостаточности // Медицинский альманах. – 2011. – №6 (19). – С. 60–64.

⁴ Липатов И. С. Патогенез, диагностика и профилактика сосудистых нарушений на раннем этапе формирования патологической беременности: дис....д-ра мед. наук М., 1996. 263 с.

Целью настоящего исследования являлась оценка диагностической значимости различных методов диагностики хронической гипоксии плода для выбора наиболее информативного и оптимизации акушерской тактики.

Материалы и методы исследования. Анализ информативности различных методов диагностики хронической гипоксии плода проведен в ходе рандомизированного проспективного обследования 216 беременных группы высокого риска по развитию тяжелых форм плацентарной недостаточности. Исследование проводилось в период с 2012 по 2014гг. на базе ГБУЗ СО СГКБ № 2 им. Н. А. Семашко.

Для отбора женщин в данную клиническую группу использовалась прогностическая шкала для оценки риска тяжелых форм плацентарной недостаточности⁵. Данная шкала включает в себя 41 фактор риска декомпенсации плацентарной недостаточности и 11 антифакторов с учетом акушерского анамнеза, гинекологических заболеваний, экстрагенитальной патологии, инфекционных заболеваний, осложненной беременности, социальных факторов и условий труда. Для данной шкалы пороговое число – 7. Суммарное значение факторов риска равное или превышающее данный порог позволяет отнести беременную в группу высокого риска по развитию декомпенсированной формы хронической плацентарной недостаточности⁶.

Сравнительную оценку диагностической значимости в отношении хронической гипоксии плода проводили у следующих методов: кардиотокографическое обследование матери и плода⁷; метод оценки устойчивости плода к гипоксии путем регистрации времени от начала апноэ у беременной до дыхательной экскурсии легких плода⁸; метод оценки variability сердечного ритма беременной; метод, основанный на оценке кривых скоростей кровотока в средней мозговой артерии плода при проведении пробы с задержкой дыхания беременной⁹ и метод диагностики с учетом суточного ритмостаза плода¹⁰.

⁵ Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А. Факторы риска декомпенсации плацентарной недостаточности // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. ХСII, №3. – С. 372–376.

⁶ Стрижаков А.М., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Плацентарная недостаточность: Патогенез. Прогнозирование. Диагностика. Профилактика. Акушерская тактика // Самара: ООО «ОФОРТ». 2014. – 239 с.

⁷ Сидорова И.С., Макаров И.О. Методы исследования при беременности и родах. Стандартные и новые технологии: учебное пособие. М.: «МЕДпресс-информ», 2005. – 128 с.

⁸ Уракова Н.А., Гаускнехт М.Ю. Гипоксия плода: новые возможности диагностики. Status Praesens. – 2012. – №3 (9). – С.70–73.

⁹ Смолянинов Г.В., Орлов А.В. Комплексная диагностика гипоксических поражений мозга плода. Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – С.15–17.

¹⁰ Патент РФ на изобретение «Способ диагностики хронической гипоксии плода» № 2266704, приоритет изобретения от 30.03.2004, зарегистрировано в Государственном реестре изобретений РФ 27.12.2005.

Кардиотокографическое обследование проводилось на кардиотокографе HP 8041 A, «Hewlett Packard», США. Мониторное наблюдение за состоянием плода осуществлялась в положении женщины на спине или на боку.

Определение устойчивости плода к гипоксии осуществлялось с помощью ультразвукового сканирования на аппарате «Acuson Simens» (Германия), путем фиксации времени от начала апноэ женщины до начала дыхательной экскурсии легких плода. Показатель времени менее 15 секунд трактовался как «снижение устойчивости плода к гипоксии», что повышает риск ишемических повреждений мозга во время родов через естественные родовые пути.

Диагностика хронической гипоксии плода путем анализа вариабельности сердечного ритма беременной осуществлялась следующим образом: у всех находившихся под наблюдением женщин регулярно, с интервалом в две недели, производилось исследование состояния плода по данным кардиотокографии и оценивались ритмологические характеристики сокращения сердца беременной. Анализ вариабельности сердечного ритма беременной осуществлялся по методике А.М. Вейна (2003)¹¹. Хроническая гипоксия плода диагностировалась при возрастании тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Для оценки кривых скоростей кровотока в средней мозговой артерии плода при проведении пробы с задержкой дыхания беременной использовалась ультразвуковая и доплерометрическая диагностика. При увеличении показателей индексов сопротивления в средней мозговой артерии плода после задержки дыхания беременной диагностировалась хроническая гипоксия плода.

Метод диагностики хронической гипоксии плода с учетом суточного ритмостаза плода основан на определении показателей кардиотокограммы матери и плода, ритмометрии уровня фетоплацентарных гормонов (неконъюгированный эстриол (НЭ) и прогестерон (П)) и их отношения (НЭ/П). В работе использовались микрометодики радиоиммунологического анализа (стандартные наборы КУТ, Германия). Для определения типов синхронизации материнских и плодовых кровотоков рассчитывали коэффициент синхронизации (Sf).

Беременную и плод обследовали с учетом выявленного для физиологического и осложненного хронической гипоксией плода

течения беременности суточного ритмостаза в 12:00 часов и в 20:00 часов для КТГ и УЗДГ; в 8:00 часов и в 20:00 часов для определения уровня гормонов. Далее полученные результаты сравнивали с нормой, выявляя нарушения функционального состояния плода, свидетельствующие о хронической гипоксии¹³.

Диагностика плацентарной недостаточности и степень ее тяжести осуществлялась с применением клинической классификации (Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2012), в основу которой положена комплексная балльная шкала оценки степени тяжести хронической плацентарной недостаточности с расчетом итогового показателя (таблица 1).

Таблица 1

Комплексная балльная шкала оценки степени тяжести хронической плацентарной недостаточности

Параметры	баллы			
	0	1	2	3
Несоответствие данных УЗ-фетометрии гестационному возрасту плода (нед.)	нет	На 1-2	На 3	На 4 и более
Оценка по диагностической шкале ПН (в баллах)	5-4,6	4,5-3,6	3,5-2,1	2,0-0
Степень нарушения кровотоков	нет	IA, IB	II	III
Интегральный показатель состояния плода	Менее 1	1-2	2-3	3 и более
Реакция сердечно-сосудистой системы плода (в баллах)	5	4-3	2	1-0

Согласно классификации выделяют следующие степени тяжести хронической плацентарной недостаточности: I степень тяжести – от 1 до 3 баллов (дисфункция плаценты, нарушения состояния плода отсутствуют); II степень тяжести – от 4 до 9 баллов (декомпенсированная плацентарная недостаточность с нарушением трофической (IIA ст.), нарушением газообменной (IIB ст.) функций и сочетанным нарушением данных функций (IIV ст.); III степень тяжести – от 10 до 13 баллов (прогрессирующая плацентарная недостаточность) и IV степень тяжести – 14 и более баллов (критическая плацентарная недостаточность)¹⁴.

¹¹ Пискунова Л.В., Чехонацкая М.Л., Аренина Н.Ю. Диагностическое и прогностическое значение анализа вариабельности сердечного ритма беременной в оценке выраженности гипоксии плода. Саратовский научно-медицинский журнал. – 25010. – №3 (6). – С. 540–543.

¹² Тезиков Ю.В. Применение ритмометрии показателем кардиотокографии, ультразвуковой доплерографии и уровней адаптивных гормонов для диагностики хронической гипоксии плода. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина. – 2008. – №8. – С. 202–206.

¹³ Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Дремлюга Н.М., Козлова И.В. Биоритмологический подход к оценке состояния фетоплацентарного комплекса и новорожденных // Уральский медицинский журнал. Перинатология. – 2008. – № 12 52). – С. 152-159.

¹⁴ Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. – 2012. – №3. – С. 20–25.

Морфологическое исследование плаценты проводилось с учетом классификации плацентарной недостаточности по А.П. Милованову (1999).

Диагностика гипоксии плода подтверждалась при определении показателя рН крови в артерии пуповины (кровь получали до первого вдоха) менее 7,18 путем оценки состояния новорожденного по шкале Апгар на первой минуте.

Диагностическая ценность методов диагностики хронической гипоксии плода рассчитывалась с помощью диагностических тестов клинической эпидемиологии: чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного и предсказательная ценность отрицательного результатов, диагностическая точность¹⁵.

Построение четырехпольной таблицы

		заболевание		
		присутствует	отсутствует	
тест	положительный	a	b	ab
	отрицательный	c	d	cd
		ac	bd	

Чувствительность – доля истинноположительных результатов среди больных: $Se = a/(a + c)$.

Специфичность – доля истинноотрицательных результатов среди здоровых: $Sp = d/(b + d)$.

Предсказательная ценность положительного результата – доля истинноположительных результатов среди всех положительных результатов: $+PV = a/(a + b)$.

Предсказательная ценность отрицательного результата – доля истинноотрицательных результатов среди всех отрицательных результатов: $-PV = d/(c + d)$.

Диагностическая точность метода – доля истинных результатов среди всех результатов: $P = (a + d)/(a + b + c + d)$.

Полученные результаты и их обсуждение.

Средний возраст обследованных беременных составил $31 \pm 4,5$ года.

Перво- и повторнбеременные составили 42% (91наблюдение) и 58% (125 наблюдений) соответственно.

Среди обследованных 60% женщин (130 наблюдений) имели экстрагенитальную патологию, 58% (125 наблюдений) – гинекологическую патологию, и каждая вторая женщина (108 наблюдений) была с отягощенным акушерским анамнезом.

Углубленная диагностика хронической гипоксии плода у всех беременных проводилась в III триместре гестации (32-36 недель). Родоразрешены через естественные родовые пути были 28% обследованных (60 наблюдений), путем операции кесарево сечение – 72% (156 наблюдений). Основным по-

казанием к операции кесарево сечение являлось нарушение внутриутробного состояния плода (хроническая гипоксия плода и/или задержка роста плода).

Анализ исхода беременностей у 216 женщин высокого риска развития декомпенсации плацентарной недостаточности показал, что реализация плацентарной недостаточности имела место в 100% наблюдений. Клиническая диагностика плацентарной недостаточности во всех наблюдениях была подтверждена результатами гистологического исследования плаценты. I степень тяжести плацентарной недостаточности (дисфункция плаценты) диагностирована в 15,7% (34 наблюдений). У остальных 84,3% обследованных (182 наблюдения) реализовались тяжелые формы плацентарной недостаточности – II степень тяжести (декомпенсированная) и III степень тяжести (прогрессирующая декомпенсированная). IV степень тяжести (критическая плацентарная недостаточность) не выявлена ни в одном из наблюдений.

У всех беременных с тяжелыми формами плацентарной недостаточности (II ст. и III ст.) имело место нарушение внутриутробного развития плода по типу задержки роста плода и/или хронической гипоксии плода. У женщин с дисфункцией плаценты данная патология плода отсутствовала, исходя из сущностного понятия данной степени тяжести плацентарной недостаточности.

Так, хроническая гипоксия плода диагностирована при рождении (рН крови в артерии пуповины менее 7,18; оценка по шкале Апгар 7 и менее баллов на первой минуте) в 44,8% (82 наблюдения), задержка роста плода – у 20% беременных (36 наблюдений), в 35,2% (64 наблюдения) реализовалось сочетание этих патологических состояний. В общей сложности хроническая гипоксия плода диагностирована у 80 % (146 наблюдений) беременных с тяжелыми формами плацентарной недостаточности.

Средняя оценка по шкале Апгар у новорожденных, перенесших хроническую гипоксию в антенатальном периоде, составила $5,6 \pm 0,4$ балла. При рождении гипоксия легкой степени диагностирована в 47% случаях (69 наблюдений), гипоксия средней степени – 42% (61 наблюдение), гипоксия тяжелой степени – 11% (16 наблюдений).

Результаты диагностики хронической гипоксии плода во время беременности представлены в таблице 2.

Полученные данные в абсолютных числах по каждому методу диагностики хронической гипоксии плода позволили провести расчет количественных характеристик тестов клинической эпидемиологии.

Диагностическая значимость изученных методов диагностики хронической гипоксии плода представлена в таблице 3.

Сравнительный анализ количественных значений тестов клинической эпиде-

¹⁵ Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2012. 242 с.

Результаты диагностики хронической гипоксии плода различными методами у беременных с плацентарной недостаточностью (абс. числа)

Результат метода	Группа беременных с проявлениями хронической гипоксии плода (n=146)	Группа беременных без проявлений хронической гипоксии плода (n=70)
1. Кардиотокография		
– патология выявлена	76	13
– патология не выявлена	70	57
2. Метод оценки устойчивости плода к гипоксии		
– патология выявлена	79	10
– патология не выявлена	67	60
3. Метод оценки вариабельности сердечного ритма беременной		
– патология выявлена	80	8
– патология не выявлена	66	62
4. Метод оценки кривых скоростей кровотока в средней мозговой артерии плода		
– патология выявлена	102	14
– патология не выявлена	44	56
5. Метод диагностики с учетом суточного ритмостаза плода		
– патология выявлена	121	16
– патология не выявлена	25	54

Таблица 3

Диагностическая значимость методов диагностики хронической гипоксии плода

Показатель	Se (%)	Sp (%)	+PV (%)	-PV (%)	P (%)
Метод диагностики:					
1. КТГ	52,0	81,4	85,4	44,9	61,6
2. Метод оценки устойчивости плода к гипоксии	54,1	85,7	88,8	47,2	64,3
3. Метод оценки вариабельности сердечного ритма беременной	54,7	88,6	90,9	48,4	65,7
4. Метод оценки кривых скоростей кровотока в средней мозговой артерии плода	69,9	80,0	87,9	56,0	73,1
5. Метод диагностики с учетом суточного ритмостаза плода	82,9	82,2	90,9	69,8	82,8

миологии позволил распределить методы диагностики хронической гипоксии плода в порядке возрастания информативности: наименьшую диагностическую значимость показали метод кардиотокографического обследования матери и плода, метод оценки устойчивости плода к гипоксии путем регистрации времени от начала апноэ у беременной до дыхательной экскурсии легких плода, метод оценки вариабельности сердечного ритма беременной; более информативным оказался метод, основанный на оценке кривых скоростей кровотока в средней мозговой артерии плода при проведении пробы с задержкой дыхания беременной; наибольшую информативность показал метод диагностики хронической гипоксии плода с учетом его суточного ритмостаза.

Таким образом, при комплексном подходе к диагностике хронической гипоксии плода при плацентарной недостаточности с учетом его суточного ритмостаза показатели чувствительности, специфичности и диагностической точности метода превысили в среднем на 17,6% аналогичные показатели по сравнению с другими методами диагностики и составили 82,9%, 82,2%, 82,8% соответствен-

но, что свидетельствует о высокой информативности и достоверности этого способа диагностики.

Повышенная диагностическая точность данного метода связана с учетом не единичных, а временных колебаний параметров, то есть с учетом суточных биологических ритмов плода. Динамический подход в определении функционального состояния плода имеет высокую ценность, поскольку временные измерения позволяют получить более полное и объективное представление о внутриутробном состоянии плода.

Заключение

1. Среди обследованных беременных с факторами риска развития тяжелых форм плацентарной недостаточности в 80% наблюдений выявлена хроническая гипоксия плода как изолированно в 44,8%, так и в сочетании с задержкой роста плода 35,2%.

2. Метод диагностика хронической гипоксии плода с учетом его суточного ритмостаза является высокоинформативным. Применение данного метода позволяет своевременно диагностировать хроническую гипоксию плода, выбрать адекватную акушерскую тактику, предотвратить перинатальные потери.